FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1965

N° 798

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Madame Monique TROCMÉ

née le 1er Janvier 1939 à ÉTAMPES (S.-et-O.)

ÉTUDE GÉNÉRALE SUR LA SÉROTONINE

SÉROTONINÉMIE POST-PRANDIALE

Président : M. LEMAIRE, Professeur

Imp. VÉTRADE - 27, rue des Messiers, Montreuil (Seine) - AVRon 15-46

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545808_0053

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1965 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Madame Monique TROCMÉ

née le 1er Janvier 1939 à ÉTAMPES (S.-et-O.)

ÉTUDE GÉNÉRALE SUR LA SÉROTONINE

SÉROTONINÉMIE POST-PRANDIALE

Président : M. LEMAIRE, Professeur

Imp. VÉTRADE - 27, rue des Messiers, Montreuil (Seine) - AVRon 15-46

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN	**Gaston CORDIER.**
1er ASSESSEUR	**Daniel BERGETON**
2e ASSESSEUR	**Paul CASTAIGNE**

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES — —

a) **Professeurs titulaires :**

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	N...
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
—	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)

Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
	MM.
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOFF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.)
	DREYFUS (J.-Cl.)
	POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Histologie	COUJARD (R.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
Physiologie	SCHERRER (J.)
	DEJOURS (P.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)
	GOUGEROT (L.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) **Professeurs titulaires :**

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
		LÉGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Pitié	CORDIER (G.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)

		MM.
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)		DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque	LACOMME (M.)
	Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		OFFRET (G.)
— — (Cochin)		N...
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (St-Vincent-de-Paul)		THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)		BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)		MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)		LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique		GAULTIER (M.)
Clinique urologique (Cochin)		ABOULKER (P.)
— — (Necker)		COUVELAIRE (R.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique		PADOVANI (P.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)		LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)		DOMART (A.)
— — (Pitié)		RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)		WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)		POILLEUX (F.)
Séméiologie traumatique et orthopédique (R.-Poincaré)		JUDET (R.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	PEQUIGNOT (H.)

	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F.)
	WORMS (R.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pneumo-Phtisiologie	MEYER (A.)
	KREIS (B.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.
Anatomie	CABROL (C.)
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.)
	GONNARD (P.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Physique médicale	GREMY (F.)
	ROUCAYROL (J.-C.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseillers administratifs	Mlle CHAINTREUIL (G.), M. FAYE (R.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), LAURENT (H.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon Mari,

en témoignage de ma profonde affection.

A mes Parents,

dont le dévouement a permis l'accomplissement de mes études. Remerciements affectueux.

A ma fille.

A ma famille.

A mes Amis.

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur A. LEMAIRE,

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris,

qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Hommage respectueux.

Au Docteur BLATRIX,

Médecin-Chef du Centre hospitalier intercommunal de Créteil,

qui nous a donné le sujet de cette thèse et dont les conseils précieux ont permis de mener à bien sa réalisation.

Hommage respectueux.

Au Docteur DUMAY,

Médecin-Chef du Service d'O.R.L.
de l'Hôpital intercommunal de Créteil,

qui nous a prodigué avec une très grande amabilité, de précieux renseignements.

En témoignage de notre profond remerciement.

A Monsieur TILLEMENT,

Assistant du Laboratoire de biochimie
de l'Hôpital intercommunal de Créteil,

A Monsieur MERLIN,

Interne en pharmacie dans ce même hôpital,

A Mademoiselle COUTURIER,

qui ont participé activement à l'élaboration de cette thèse.

Avec nos vifs remerciements.

A mes Maîtres de la Faculté de Médecine
et des Hôpitaux de Paris

et

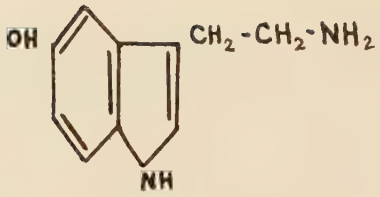
A tous ceux qui m'ont aidée au cours de mes études.

SÉROTONINE ou 5 H T

De connaissance relativement récente, la sérotonine, ou 5 hydroxy-tryptamine (5 H T) a pris depuis peu une place de plus en plus importante dans le domaine de la physio-pathologie.

A parcourir la littérature médicale, les chapitres où son rôle dans la génèse de divers processus morbides est invoqué, s'accroissent régulièrement. Cette substance est très largement répandue dans l'organisme et elle prend de plus en plus une place prépondérante dans nos schémas physio-pathologiques.

Son rôle n'est pas encore totalement défini bien qu'un progrès certain ait été réalisé à partir du moment où des méthodes de dosages ont été mises au point. Grâce à celles-ci, la place de la 5 H T se précise mieux et sa connaissance ne fera que progresser grâce à ces acquisitions récentes ; nous allons essayer de déterminer les limites de son champ d'action et plus particulièrement la sérotoninémie post-prandiale, l'hypersérotoninémie provoquée par le glucose, et nous terminerons cet exposé par quelques essais thérapeutiques. Mais voyons tout d'abord ce qu'est la **sérotonine.**


OH
CH2-CH2-NH2
NH

I. — SÉROTONINE : Identification - Nature chimique - Origine.

A) Chimiquement :

C'est une substance de formule relativement simple, que Rapport, en 1948, fut le premier à établir. Elle correspond en effet à la 5 hydroxytryptomine (5 H T). On l'appelle également « Entéramine ». Cette double nomenclature rappelant que sa découverte fit converger deux grandes voies de recherche initialement indépendante. Sa formule est la suivante : *(Voir schéma ci-contre).*

En 1951, il apparaît que la sérotonine est libérée au cours de la coagulation par lyse des plaquettes (Hamlin et Fisher). Mais les plaquettes qui sont capables de fixer et de transporter la 5 H T ne la synthétisent pas. (Ceci posant le problème de son origine.)

En 1953, Erspamer isole à partir de diverses muqueuses du tractus gastro-intestinal une amine indolique : Entéramine. Il l'identifie à la 5 H T. On la retrouve dans les cellules entéro-chromaffines auxquelles elles confèrent leurs affinités histo-cliniques particulières.

En 1953 également, Lembek isole d'une tumeur argentaffine une quantité importante de 5 H T. Notion de la tumeur carcinoïde par analogie avec le syndrome carcinoïdien décrit antérieurement par Bjork.

Cependant une étude systématique révèle que la 5 H T ou Sérotonine est largement répandue dans les différents tissus.

Le problème de la sérotonine malgré toutes les études effectuées en est encore au stade préliminaire de l'accumulation de documents, malgré différentes tentatives pour dégager la signification générale de cette amine biogène.

Il est bon de signaler que dans la plupart des études poursuivies, on a recours à des doses de 5 H T qui n'ont aucune chance d'être réalisées dans l'organisme, ce qui les prive de signification physiologique. Il est donc utile avant tout, de rappeler les données actuellement établies concernant la présence de 5 H T dans l'organisme.

B) Répartition de la 5 H T dans l'organisme :

Quelques données numériques sur la 5 H T des différents tissus et milieux biologiques des animaux et de l'homme (Page 1958, Gowenlock 1963) permettent d'esquisser la « carte » de la sérotonine dans l'organisme des mammifères. Il est également bon, par pur esprit scientifique, de signaler sa présence dans certaines formes inférieures de la vie animale (cœur de mollusque) de même que dans certains végétaux (banane, dont la pulpe et la peau en contiennent beaucoup. ananas, feuille d'ortie).

a) **La sérotonine ou 5 H T dans les tissus :**
en gamma/gramme de tissu humide

Muqueuse du tube digestif :				
Corps gastrique	: 0,3	à	1	
Antre	: 0,5	à	1,3	
Pylore	: 0,2	à	1	
Duodénum	: 2,9	à	4,5	
Iléon	: 1,2	à	4,5	
Appendice	: 0,4	à	1,4	
Côlon	: 1	à	2,4	
Foie	: 0,3			
Rate	: 1,84	à	3,5	
Muqueuse bronchique : 0				
Sang Total	: 0,1	à	0,3	γ/ml
Plasma	: 0,02	à	0,04	γ/ml
Urine	:50	à	160	γ/24 h

La majeure partie des réserves de l'organisme en 5 H T se trouve donc dans la muqueuse du tractus gastro-intestinal.

α) *La cellule entéro-chromaffine.*

Elle produit la sérotonine. Dispersées dans les cellules du revêtement gastro-intestinal (duodénum +++), elles se raréfient au niveau du côlon et du rectum. Elles se localisent au fond des glandes de Lieberkühn. (A noter leur importance dans l'appendice.)

— *Morphologie :*

— celle d'une bouteille dont la base repose sur la vitrée et le goulot entre les pôles apicaux des cellules intestinales voisines ;
— à noyau oval, basal ;
— à chondriome réduit ;
— à fines granulations intra-cytoplasmiques.

— *Ces granulations :*

Au microscope électronique, on voit qu'elles sont éosinophyles. Siégeant à la base de la cellule ; leur structure est finement ponctuée ou filamentée et elles sont entourées d'une membrane.

En plus des granulations, on observe des gouttelettes lipidiques, des filaments fins et parallèles et des corpuscules membraneux ronds. Ces mêmes granulations intracellulaires furent retrouvées dans les

tumeurs carcinoïdes de l'appendice (Gosset et Masson - 1964). Dans ces cellules, Erspamer localise « l'**Entéramine** ».

β) Expérimentation.

Une des preuves pour prouver l'origine de la sérotonine fut effectuée par Rosenberg (1959). Il fit une résection massive du tractus gastro-intestinal chez l'homme et l'animal. C'est seulemen lorsque la résection est complète que le taux de sérotonine sérique est abaissé ainsi que l'excrétion urinaire de 5 H I A A. Il suffit de conserver 5 cm de la fin du duodénum et du début du jéjunum pour assurer une sécrétion de 5 H T à un taux physiologique.

γ) Son taux.

Varie selon le niveau considéré et ceci parallèlement à l'abondance des cellules entéro-chromaffines. Dans l'ensemble, la concentration en 5 H T est de l'ordre de 0,2 mcg et 1,4 mcg par gramme de tissu humide, mais elle s'élève jusqu'à 4,6 mg pour le duodénum et l'iléon, et à un moindre degré dans certaines régions du côlon. Par contre, la muqueuse de l'œsophage en renferme très peu. Les autres muqueuses (ex. : bronchique) en sont très pauvres.

Parmi les autres tissus étudiés, la rate en renferme un taux important (3,5 mcg/g) en rapport à sa richesse en plaquettes.

Le foie, les os, le rein en renferment une petite quantité.

On n'en trouve pas (contrairement au rat et à la souris) dans les mastocytes de l'homme.

b) **La sérotonine dans le système nerveux central.**

C'est à Page que nous devons la notion de l'existence de la 5 H T dans le tissu cérébral. En effet, la 5 H T est un constituant normal du cerveau. Elle a surtout été étudiée chez les animaux (Crawford 1954, Bogdanski, Pletscher 1956). Sa répartition n'est pas homogène. Elle rappelle celle de la nor-adrénaline. Ainsi, on constate qu'elle est surtout présente dans la matière grise. La substance blanche en est beaucoup moins riche. Pour mémoire, notons quelques données numériques qui donneront un ordre de grandeur à ces considérations.

Chez le rat	Hypothalamus	: 1,5 à 1,8 mcg/g
	Cervelet	: < 0,1 mcg/g
	Noyaux amygdaliens	: 2 mcg/g
	Moelle	: on suppose qu'il en existe une petite quantité.

Une étude récente a prouvé que le 5 H T pouvait varier sous des influences diverses (Réserpine... voir plus loin).

c) **La sérotonine dans le sang et les liquides biologiques.**

La 5 H T est liée aux plaquettes. La lyse de ces plaquettes libère l'amine biogène. Elle apparaît dans le sérum alors que le plasma en est très pauvre. Le taux de 5 H T pour le plasma et le sérum dépendent donc totalement du degré de lyse des plaquettes. Ce phénomène explique en quelque sorte la dispersion des résultats :

— sang total de l'homme : 0,1 à 0,3 mcg/ml (Page 1958) ;
— Plasma : 0,02 à 0,04 mcg/l ;
— Sérum : 0,03 à 0,32 mcg/cc (Davis 1959) ;
— L.C.R. : ± 0 ;
— Urine : Il s'agit ici des métabolites de la 5 H T. Le principal est l'acide 5 hydroxy-indole-acétique (5 H I AA). La quantité normale éliminée par l'homme est aux environs de 2 à 10 mg/j. La petite quantité de 5 H T éliminée dans les urines n'est pas comptée car infime (50 à 160 mcg/j).

— *Variations avec l'âge.*

- Faustini (1959) signale sa présence pendant la vie utérine.
- A la naissance : Mitchell trouve une quantité très faible de 5 H T dans le sang du cordon ombilical, ceci, probablement dû à l'inaptitude des plaquettes du nourrisson à fixer la sérotonine.
- A 5 mois, cette propriété apparaît. En effet, le nombre des plaquettes reste identique mais le dosage de la 5 H T dans le sang se compare à celui de l'adulte.

Ces quelques données sont pour un nombre normal. Cependant, de grandes variations sont constatées en cas de tumeurs carcinoïdes. Ces variations sont spectaculaires. Nous les envisageons plus loin.

II. — MÉTABOLISME.

Depuis l'isolement de la sérotonine et son identification à la 5 H T confirmée la même année par la synthèse (Erspamer 1952), il fut effectué beaucoup de travaux sur ce dérivé naturel.

Dalglush affirme « qu'elle joue un rôle hormonal aussi important que l'adrénaline, l'acétylcholine, la nor-adrénaline ou l'histamine ». Cependant, une grande incertitude persiste même lorsqu'il s'agit de déterminer clairement le mécanisme de son action, de localiser les récepteurs et de définir les divers aspects souvent contradictoires de son activité pharmacologique.

Nous allons donc étudier successivement sa biogénèse et sa dégradation, de même que son métabolisme pathologique dû à un déséquilibre quantitatif entre des voies qui concourent chez le sujet normal à la dégradation du tryptophane.

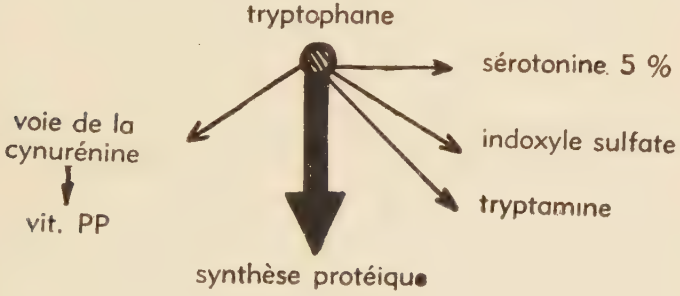
A) **Biogénèse de la sérotonine.**

La proportion du tryptophane qui se transforme en hydroxy-indoles a été précisée par le marquage isotopique. Sans entrer dans les détails, nous pouvons matérialiser par quelques chiffres l'importance quantitative de cette voie : chez l'homme normal en régime équilibré :

Tryptophane ingéré par jour	1 000 mg/j
Besoins du tryptophane pour une balance azotée positive	150 à 200 mg/j
Besoins de synthétiser la sérotonine	8 à 12 mg/j (max. à 20 mg/j)

Donc, nous dégradons par jour (1 000 — 200 = 800 mg de tryptophane dont une faible part est employée à synthétiser 20 mg de sérotonine.

Schéma simple résumant cette situation :



A partir du tryptophane, la biosynthèse de la 5 H T est réalisée grâce à deux réactions enzymatiques successives :

1° **Une oxydation** en position 1 sur le noyau indole aboutit au 5 H T P (5 hydroxytryptophane). Ce composé a été identifié dans certaines tumeurs argentaffines (mais non dans les tissus normaux) car il est très rapidement transformé en 5 H T. L'hydroxylase responsable a été identifiée dans les bactéries. Son activité est très faible chez l'homme sauf dans les cellules entéro-chromaffines. Cependant, nous savons encore très peu de choses sur cet enzyme.

Cette première étape constitue le facteur limitant de la biogénèse de la sérotonine. En effet, le domaine topographiquement restreint de l'activité hydroxylasique rend compte de la faible participation de la voie des hydroxyindoles dans le catabolisme du tryptophane ! ceci explique également que dans les tumeurs carcinoïdes du grêle, la seule prolifération des cellules entérochromaffines élève le taux de la sérotonine (par élévation de l'hydroxylase).

2° **A partir du 5 Hydroxytryptophane (5 H T P) une décarboxylation active la formation de 5 H T ou sérotonine.**

L'enzyme responsable est non identifié et répandu très largement dans tous les tissus. Son activité est particulièrement élevée dans le rein, le foie, l'estomac, la muqueuse intestinale, le cerveau (et plus particulièrement le tissu cérébral) et se superpose très étroitement avec les plus fortes concentrations en histamine. Par contre, il faut souligner que les plaquettes sanguines en sont dépourvues.

L'activité de cet enzyme requiert la présence de phosphate de Pyridoxal, plus connu sous le nom de vitamine B_6.

En fait, cet enzyme déborde la décarboxylation du 5 hydroxytryptophane (5 H T P). Renson et coll. (1962) l'ont identifié à la dopadécarboxylase intervenant dans la biosynthèse des catécholamines. L'expérimentation a prouvé que l'inhibition de l'enzyme avait pour effet de réduire simultanément les stocks de sérotonine et de catécholamines des tissus. Ceci est mis à profit en thérapeutique (action de l'α méthyl dopa à voir plus loin).

B) **Catabolisme de la 5 H T (voir tableau).**

Lorsqu'elle est libérée dans le plasma, la sérotonine est rapidement dégradée surtout au niveau du foie et du rein.

a) **La voie métabolique principale aboutit à un produit d'oxydation inactif : l'acide 5 hydroxyindole acétique (5 H I A A).**

Cet acide est éliminé dans l'urine. Cette voie métabolique s'effectue grâce à la M A O, c'est-à-dire Mono amino oxydase. Cet enzyme, qui est situé dans les mitochondries des cellules se trouve très répandu dans les tissus de l'organisme (foie, poumon, cerveau et muqueuse intestinale).

Sous l'influence de l'amino oxydase, la sérotonine ou 5 H T subit une désamination oxydative qui conduit au 5 hydroxytryptophane acétaldéhyde lui-même très rapidement oxydé en acide correspondant : c'est-à-dire le 5 hydroxyindole acétique (5 H I A A).

Renson, Weissback et Udenfriend ont démontré en 1964 que ces deux dérivés étaient dépourvus d'activité biologique. Donc, il est certain que cette voie métabolique aboutit à une inactivation.

L'*Isoniazide* ou Marsilid, inhibiteur pharmacologique de la M A O (I M A O) réduit l'élimination du métabolite 5 H I A A et ainsi, permet l'accumulation de 5 H T dans les tissus.

L'élimination quotidienne de 5 H I A A chez l'homme normal varie entre 2 et 10 mg (Sjœrdsma et coll., 1956). Cette quantité en généra! est non augmentée chez les hypertendus (Poumailloux et Labignette, 1959). Ceci montre donc que la production endogène de sérotonine est inférieure à 0,1 mcg/kg/minute.

Mais cette voie métabolique principale de la 5 H T n'est pas la seule voie.

Il existe en effet des voies accessoires moins connues et différentes suivant les espèces.

b) **En effet, on a démontré la formation de conjugués du groupement phénolique** (Isaac et Page, 1959) de pigments complexes (Blashko et Lévine, 1960) et production de bufotérime par méthylation sur l'azote chez les amphibiens (encore discuté chez l'homme) (Baupus et Page 1955, Jepson 1963).

c) **On a démontré récemment l'existence dans l'organisme de substances douées** d'activité biologique et apparentées à la 5 H T.

1) *La mélotonine :* isolée de l'épiphyse agit (in vitro) sur les mélanocytes pour rétracter les grains de mélanine et ainsi éclaircir la peau. Cette mélotonine dérivée de la 5 H T par acétylation puis méthylation (Axelrod - Weissback 1961).

2) *L'adrénoglomérulotrophine :* serait également un dérivé formé dans l'épiphyse qui stimulerait l'action de l'aldostérone (Farell et coll., 1962).

C) **En résumé du métabolisme :**

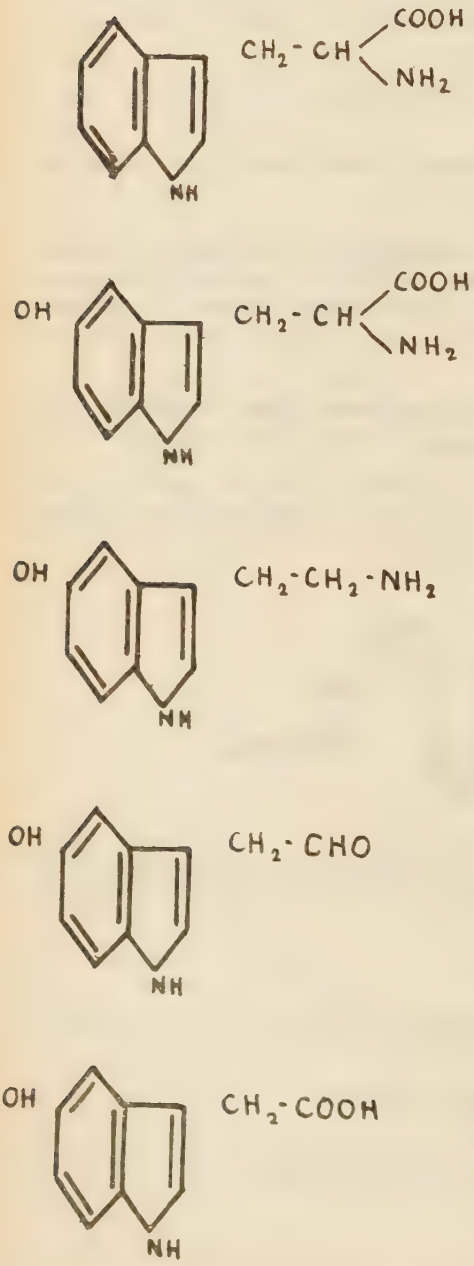
On voit donc que la voie métabolique principale de la 5 H T (fig. 1) comporte :

— 1 biogénèse à partir du tryptophane,
— 1 dégradation oxydative.

Entre ces deux processus se situe l'action biologique de la sérotonine.

LE MÉTABOLISME PRINCIPAL DE LA SÉROTONINE OU 5 H T

(Schéma simplifié)



III. — PHARMACOLOGIE DE LA SÉROTONINE.

A) Action sur le muscle lisse.

Elle est caractéristique : c'est une contracture. L'effet contracturant n'est pas inhibé par l'atropine, ni par l'hyoscine, ni par des antihistaminiques. Il a été vérifié chez le chien *in vivo*.

La Nicotamine à doses élevées antagonise l'action de la 5 H T sur le muscle lisse *in vivo* et *in vitro* (Wooley, 1938).

Le L S D 25 et le B O L 198 par contre suppriment totalement la contraction sérotoninique. Ce sont des antisérotonines. Cette action sur la fibre lisse rend compte de son effet *in vivo* sur le tractus digestif et les bronches. Elle éclaire beaucoup moins brillamment son action sur le système cardio-vasculaire.

B) Action sur l'appareil respiratoire.

Elle y exerce un effet très important. Cette action fait intervenir deux composantes : une part majeure revient à une action sur la vasomotricité pulmonaire (composante vasculaire). Mais, à côté, existe une participation non négligeable de la musculature bronchique (action de la 5 H T sur le muscle lisse). Le résultat global consiste en une dyspnée asthmatiforme. (La broncho-constriction a été indiscutablement mise en évidence surtout lorsque la drogue est administrée en aérosols.) Cet effet est bloqué par le P A S (I.V.) et non per os !

C) Action cardio-vasculaire.

Il faut signaler d'emblée la nette contradiction entre les expériences *in vivo* et *in vitro*.

— *Au point de vue expérimental*. Les avis sont unanimes : l'action de la sérotonine sur le muscle lisse est caractéristique. Les effets excitants sont constants (expériences sur utérus de ratte, iléon de cobaye, oreille de lapin perfusé).

— *In vivo*, les résultats sont loin d'être aussi précis. Et on a proposé le terme « d'action amphibare » proposé par M. Page et Mc. Cubbin en 1953.

a) Action sur la pression artérielle.

Il semblerait logique que ce produit soit hypertenseur. Or, son action est très complexe et difficile à interpréter car elle est fonction de la dose et du mode d'injection (I.V. brutale ou continue). Il faut signaler, de plus, que la dose d'expérimentation (10 à 20 µg/kg) est très nettement supérieure aux doses physiologiques (0,2 µg/ml de sang).

b) **Aspects de son action sur le niveau de la T.A.**

M. Page admet les effets successifs suivants chez le chien :

— chute de la T.A. due à une cardio-modération et sans doute à une brutale vaso-constriction dans le territoire pulmonaire ;

— les battements du cœur sont ralentis puis renforcés ;

— puis, un effet vaso-constricteur avec H.T.A. d'origine probablement périphérique.

Pour M. Page, l'action est dite « amphibare » car la réponse dépend uniquement de l'état du tonus vaso-moteur local. (Réponse constrictrice quand les vaisseaux sont rétractés, réponse dilatatrice si le tonus vasculaire neurogène est élevé (action inhibitrice)).

c) **Conclusion.**

En fait, une participation nerveuse centrale semble se dégager de toutes les expériences. D'autres expériences sont en cours pour préciser l'importance de cette participation centrale.

Les résultats rapportés permettent néanmoins de tirer quelques conclusions :

● A partir de certains seuils (qui sont variables d'un animal à l'autre), une injection I.V. de sérotonine *brutale* et *continue* provoque une poussée hypertensive au début de l'injection. Cet effet est accompagné d'une accélération respiratoire. Mais l'un comme l'autre cessent au bout d'un court moment pour faire place à une dépression vasculaire (si toutefois la dose de sérotonine a été assez forte).

L'effet hypertenseur du début peut être précédé d'une phase d'hypotension (dont on discute le mécanisme). On pense qu'il s'agit d'une cardio-modération très forte qui s'objective dès le début de l'expérience (et supprimée par l'Atropine).

● De toute manière, cet effet hypertenseur est surtout d'origine nerveuse centrale. On a montré sur un rein irrigué *in situ* (MM. Malméjac, Boulu et Bianchi à l'hôpital Broussais) qu'il est indépendant des zones chimio-sensibles vasculaires sinusiennes et aortiques.

● La participation de la médullo-surrénale aux réactions hypertensives semble très secondaire, mais il faut noter que sous des doses importantes de sérotonine, une action dépressive synoptique et centrale est notée. Par contre, de faibles doses ne déclenchent pas de décharge d'adrénaline.

● Donc l'action constrictive périphérique de la sérotonine *in vivo* reste relative... Elle ne peut expliquer les poussées hypertensives observées à partir d'un certain seuil.

Par contre, les actions nerveuses centrales et ganglionnaires semblent jouer un grand rôle que de nombreuses expériences à Rouen tentent de mettre en évidence.

d) **Action sur la vaso-motricité périphérique.**

Elle est très discutable. Elle agit sans nul doute *in vitro* ou en vaso-constriction locale, mais les résultats sur l'animal entier sont beaucoup moins convaincants. Rien de comparable donc avec l'adrénaline !

e) **Sérotonine et système nerveux central.**

a) ***Localisation et métabolisme de la 5 Hydroxytryptamine dans le système nerveux central.***

Il faut souligner que la répartition de la 5 H T dans le cerveau est voisine de celle des catécholamines. A noter cependant des particularités :

Le télencéphale ‖ réserve de sérotonine (Vogt 1954).
‖ absence de catécholamines

La sérotonine présente dans le cerveau ne vient pas des cellules entéro-chromaffines. Elle provient du 5 hydroxytryptophane transporté de l'intestin grêle dans le sang jusqu'au cerveau et là, décarboxylé en 5 H T (Borison 1915, Cooper et Melcer 1961). Donc elle est synthétisée dans le cerveau lui-même. De plus, elle naît et meurt sur place. Les deux compartiments du système nerveux central et du reste de l'organisme n'influent pas l'un sur l'autre.

Le taux de M A O qui transforme la sérotonine en acide 5 H I A A est particulièrement élevé dans l'hypothalamus (Bogdanski et Udenfriend 1956, Udenfriend 1957).

On a estimé la demi-vie biologique de la sérotonine cérébrale à 15 minutes environ (Udenfriend 1918).

b) ***Propriétés neurophysiologiques et psychophysiologiques de la 5 H T.***

α) *Action centrale de la sérotonine.*

- Effets psycho-moteurs et psycho-mimétiques.

Nous retiendrons simplement :

- qu'elle exerce des effets inhibiteurs assez peu marqués sur l'activité motrice spontanée ;
- qu'elle diminue les réponses conditionnées du chat et du singe ;
- qu'elle modifie le comportement alimentaire et que cet effet est potentialisé par les anti M A O (Marsilid) ;
- injectée directement dans les ventricules latéraux de certains animaux (chat, souris, chien), elle provoque un effet de stupeur suivie de catatonie et inhibé par le L S D.

A petite dose (30 mg/kg) donc elle produit une sédation et un malaise végétatif.

A grande dose par contre, elle produit une agitation (peu différente du L S D 25).

- Modifications de l'activité électrique du cerveau.

En clinique, elle ne modifie pas de manière sensible l'activité électrique spontanée du cortex.

En expérimentation animale.

Sur le lapin, non anesthésié, après 1 mg/kg I.V. de sérotonine, on constate une réaction de désynchronisation, puis une réaction dépressive.

- Transmission syneptique centrale.

Ces effets de la sérotonine sur cette transmission sont difficiles à interpréter. Mais d'ores et déjà on peut affirmer qu'ils sont inhibiteurs (Marazzi et Hart 1955, Malcom 1957). Selon ces premiers auteurs, la 5 H T déprime la transmission transcalleuse. Une action analogue est produite par de fortes doses de Réserpine ou d'Isoniazide.

De toute la lecture se rapportant à cette action de la sérotonine, il résulte qu'il règne une extrême complexité en ce qui concerne les propriétés de la sérotonine sur le système nerveux central.

β) Action de quelques drogues psychotropes sur le métabolisme de la sérotonine du cerveau.

Nous ne ferons qu'un bref résumé des revues récentes parues sur ce sujet (Lévy J. 1959, Robson et Stacey 1962).

- Le 5 hydroxytryptophane.

Il traverse facilement la barrière hémato-encéphalique, son administration produit donc une augmentation de la sérotonine dans les centres nerveux. Les animaux traités présentent donc

Tout ceci augmenté par un traitement préalable par l'Isoniazide (anti-M A O)	un tremblement une ataxie une hyperthermie une piloréaction une mydriase une tachycardie une augmentation de la salivation.	(Udenfriend, Weissbach 1957)

- Inhibiteurs de la 5 H T P décarboxylase.

Une revue récente (Clark 1959) est consacrée à ce problème. L'α méthyl dihydroxyphénylalanine (α méthyl dopa) est un des plus actifs. Il diminue la concentration tissulaire de sérotonine et surtout au niveau du cerveau. Donc produit une sédation.

- Inhibiteurs de la M A O (mono amino oxydase).

Ces inhibiteurs augmentent le taux de sérotonine dans le cerveau (par augmentation des amines cérébrales : Dopamine et Noradrénaline).

• Chez le lapin, le rat et la souris, 100 mg/kg d'Isoniazide doublent la concentration de sérotonine après six heures. Les animaux présentent un état d'excitation caractéristique.

• Par contre, chez le chat et le chien, ces inhibiteurs de la M A O ne produisent aucune phase d'excitation, ne modifient pas la noradrénaline mais, par contre, augmentent fortement la sérotonine (Spector, Shore et Brodie 1960).

c) ***En conclusion :***

Il faut donc remarquer en ce qui concerne l'action de la sérotonine sur le système nerveux central, son importance dans le métabolisme cérébral et dans certains aspects de la physiologie nerveuse.

f) **Action de la Réserpine et autres agents pouvant mobiliser la sérotonine.**

Sous l'influence de la réserpine, la sérotonine cérébrale est mobilisée hors de ses lieux de stockage (Pletsher, Shore et Brodie 1956). La teneur du cerveau du lapin en sérotonine diminue considérablement et rapidement (75 %) en trois minutes, 90 % en une heure après une injection intraveineuse de 5 mg/kg de Réserpine. Cette concentration après être restée basse pendant 48 heures reprend sa valeur normale en une semaine environ.

Cette déplétion semble donc due à une défaillance du mécanisme des mises en réserve.

De nombreuses études furent faites par Brodie et ses collaborateurs (1960). Ces expériences ne peuvent toutefois indiquer si l'action psychosédative de la Réserpine est le résultat d'une baisse de la sérotonine liée ou celui d'une augmentation locale de la sérotonine libre. Néanmoins, étant donné que l'α méthyl dopa exerce des effets centraux proches de ceux de la Réserpine, il paraît vraisemblable que les propriétés psychodépressives de cette dernière substance sont dues à une chute de la sérotonine liée.

On voit cependant la complexité de ces expériences et de leurs résultats... Le rôle de la sérotonine cérébrale est encore trop mal défini pour en tirer des conclusions définitives.

Mais la Réserpine déplace de tous ses réservoirs naturels la sérotonine (tractus digestif, plaquettes, etc.).

Ainsi, chez des lapins sacrifiés à intervalles choisis, après avoir reçu par voie péritonéale 5 mg/kg de Réserpine, la concentration de sérotonine dans l'intestin diminue rapidement : le minimum (15 à 20 % de la valeur initiale) est atteint 16 heures après l'injection de Réserpine.

Une remontée lente est observée après la 32e heure. L'Isoniazide (augmentant la sérotoninémie) diminue cette action.

Chez l'homme, après une dose unique de Réserpine (1 mg I.M.) la teneur en sérotonine des plaquettes décroit pendant deux jours pour reprendre des valeurs normales au bout de trois semaines seulement.

L'effet cumulatif de faibles doses de Réserpine a été noté en clinique humaine par Haverback : une dose unique de 1 mg est sans action. Après administration quotidienne de 1 mg pendant dix jours, la concentration de sérotonine dans les plaquettes tombe de 95 %.

Les effets de la Réserpine *in vivo* sont donc cumulatifs et durables.

Mécanisme : On peut admettre que la Réserpine interdit la fixation de la sérotonine en ses lieux d'élection, à savoir les plaquettes et accessoirement le tissu cérébral.

g) **Action sur le tractus gastro-intestinal.**

Il faut distinguer les effets sur la muqueuse et les effets moteurs.

a) ***Effets sur la muqueuse gastro-intestinale.***

De fortes doses de sérotonine provoquent comme l'histamine des ulcérations de l'estomac et de l'intestin chez le rat (Hédinger et Veraguth 1955). Ceci semble être dû à l'action directe de l'amine sur les vaisseaux gastriques.

Un traitement par le B A L (4 mg/kg) prévient les ulcères engendrés par une injection massive de 5 Hydroxytryptophane (300 mg/kg).

b) ***Action motrice.***

La sérotonine agit comme dans toutes les fibres musculaires lisses. Elle exerce dès la dose de 0,01 mg/kg/minute une action stimulatrice puissante sur la motilité intestinale du chien (Haverback et coll.).

Chez le lapin anesthésié, elle provoque *in vivo* sur l'intestin grêle une action cholinergique directe et indirecte (Georges et Herold 1957).

La dose seuil est de 25 mg/kg. L'effet maximum est obtenu avec 0,5 mg/kg et la contracture de l'anse intestinale dure de 15 à 45 secondes.

Si le lapin est décérébré, la sérotonine provoque un spasme mais pas de péristaltisme.

On n'a pas manqué de rapporter à la sérotonine les troubles diarrhéiques importants qui font partie du tableau clinique des carcinoïdes. Cependant, son rôle dans la motricité intestinale suggéré par Udenfriend et coll. Holtz, n'est pas démontré. Nous verrons à la fin de cet exposé qu'elle n'est pas sécrétée de façon plus importante au moment de la digestion...

h) **On a décrit d'autres propriétés à la sérotonine.**

- Action sur la fonction rénale : on lui prête un rôle « d'hormone régulatrice de la diurèse » ; ce serait un anti-diurétique modéré...
- Effets douloureux importants à considérer pour les transfusions de plaquettes.
- Effets pyrogéniques très vagues...
- Effets protecteurs contre les convulsions de la souris.
- Effets sur la croissance mis en évidence sur des végétaux.

On voit donc que la sérotonine a été étudiée dans les domaines les plus extraordinaires et les plus originaux.

IV. — SÉRONOTINE ET PLAQUETTES.

En 1912, on constate déjà la présence dans le sérum d'un facteur vaso-constricteur en rapport avec les plaquettes. Rapport et coll. en 1948 lui donnent son nom de « sérotonine » et lui donnent sa formule clinique (5 H T).

Les plaquettes contiennent la totalité de la sérotonine circulante ; elles en sont le véhicule et peuvent la concentrer jusqu'à 200 fois par rapport au milieu environnant.

Ceci a été confirmé *in vitro* (Hymphray et Toh 1954), (Stacey 1955) et *in vivo* (Mac. Isaac et Page 1959).

A) **Richesse des plaquettes en sérotonine.**

Elle est fonction de l'âge et de l'espace.

Chez l'homme adulte : 0,5 à 1,5 γ par 10^9 plaquettes.

La concentration est 5 fois plus forte que celle observée dans la muqueuse intestinale où elle est élaborée.

B) **Mécanisme de fixation de la sérotonine sur les plaquettes.**

Les plaquettes humaines la fixent d'une façon élective. Trugram et Stacey (1956) montrèrent que la fixation de 5 H T était fonction de leur teneur en A T P.

Elles se chargent au niveau de la veine porte (Toh 1954) ou directement au niveau des capillaires intestinaux (Stacey 1955).

La sérotonine pénètre à l'intérieur de la plaquette et ne le fait que si la plaquette a conservé toutes ses propriétés vitales. La Réserpine s'oppose à cette action sans modifier l'A T P ou la vie de la plaquette. La chlorpromazine par contre effectue la même action mais en atteignant la membrane (Telkka 1964).

C) **Libération de la sérotonine par les plaquettes.**

La lyse des plaquettes au niveau d'une brèche vasculaire ou au niveau du système réticulo-endothélial (en particulier dans le parenchyme splénique) libère donc la sérotonine transportée. D'où la richesse de la rate en sérotonine et l'existence de 5 H T dans le sérum qui, par contre, ne contient pas d'A T P.

Stacey (1957) montre le rôle des surfaces mouillables dans la libération de la 5 H T et Zucker et Borelli (1955) insistèrent sur la libération quasi-instantanée de 5 H T par addition de thrombine aux plaquettes.

D) **Rôle de la sérotonine dans l'hémostase.**

α) Influence de l'injection de sérotonine sur le nombre des plaquettes.

Elle est très relative. Siegenthaler chez des thrombopéniques note quelques cas d'augmentation des plaquettes après injection intraveineuse de 5 à 120 mg à doses filées (1956).

β) Influence de la sérotonine sur l'adhésivité plaquettaire.

Les travaux sont très contradictoires. Pour Lecourbe (1954) elle est nulle.

Pour Mitchell (1964) elle est importante chez l'homme et provoque leur agrégation.

γ) Influence de la 5 hydroxytryptamine sur la rétraction du caillot.

Ni la sérotonine, ni ses inhibiteurs interfèrent dans la rétraction du caillot. La sérotonine n'interfère en rien avec la « coagulation » proprement dite (temps de Quick, consommation de prothrombine, etc.) (Wiener et Undenfriend 1957).

Par contre, il est possible qu'elle active le système fibrinolytique (Kwean et coll. 1957).

Cependant, Chapman en 1959 montra par des traitements sur des malades qu'elle ne jouait AUCUN rôle dans l'hémostase.

Une expérience de Mischer en 1955 en étant totalement négative prouve que cette influence est totalement absente.

E) **Conclusion.**

Les plaquettes transportent la sérotonine mais cette dernière ne modifie ni le temps de saignement, ni la résistance capillaire. Elle intervient cependant dans le choc anaphylactique et provoque quelques modifications tensionnelles.

SÉROTONINE & PATHOLOGIE

LES CARCINOIDES

Ces tumeurs carcinoïdes de l'intestin sont connues depuis assez longtemps déjà. L'intestin grêle est un endroit de prédilection mais elles peuvent se situer en n'importe quel endroit de l'appareil digestif tel que l'appendice ou les voies biliaires et toutes ces tumeurs contiennent généralement un taux anormalement élevé de sérotonine (4 à 6 fois supérieur pour Pernow et Waldenstrom). Leur extension se fait par les voies lymphatiques et les métastases les plus fréquentes sont hépatiques, plus rarement rénales ou spléniques.

I. — TABLEAU CLINIQUE.

Dans le tableau clinique de la carcinoïdose on retrouve trois ordres de symptômes relevant directement de l'hypersérotoninémie :

- troubles intestinaux à caractère intermittent ;
- troubles vasodilatateurs cutanés ;
- troubles dans le domaine de la petite circulation et du cœur droit.

a) **Troubles intestinaux.**

Diarrhée à peu près constante (entraînant un amaigrissement) alternant avec des périodes de constipation.

En outre, le malade accuse des douleurs abdominales survenant par crises accompagnées d'un état nauséeux.

Pendant ces périodes douloureuses, on note un météorisme des zones plus ou moins douloureuses, un foie légèrement augmenté de volume.

b) **Troubles vaso-dilatateurs cutanés.**

Ce sont les bouffées congestives (« flush » pour les Américains), c'est-à-dire une rubéfaction des téguments plus ou moins intense et de topographie variable.

La durée peut s'étendre de quelques secondes à des heures.

Commençant au visage, elle s'étend à tout le corps donnant au malade une sensation de chaleur cutanée. Au bout de quelques minutes, le visage devient d'une pâleur extrême et le malade accuse une sensation de froid et d'asthénie (de signification pronostic très défavorable).

Le rythme du cœur s'accélère en même temps que la tension artérielle s'abaisse Il peut même survenir un véritable collapsus vasculaire. Ce flush a pu être reproduit par injection de sérotonine (chez le sujet normal comme chez le carcinoïdien).

c) **Atteinte de la petite circulation et du cœur droit.**

Ces troubles sont en général les plus tardifs (parfois, il faut noter que ce sont les premiers symptômes). Waldenstrom et Bjorek les ont très bien étudiés. Les plus précoces et les plus banaux sont des crises asthmatiformes avec cyanose. Parfois, il s'agit d'une simple gêne respiratoire passagère. Les troubles peuvent également être reproduits par une injection de sérotonine.

Plus tardivement, on a pu constater l'apparition d'un souffle systolique xyphoïdien qu'on peut rattacher à une insuffisance tricuspidienne ou un souffle diastolique le long du bord droit du sternum rattaché à une insuffisance pulmonaire.

A l'autopsie, on constate chez ces sujets des lésions valvulaires et une véritable fibrose de tout l'endocarde droit.

d) **A tous ces troubles, il faut ajouter également** des changements cutanés permanents et des troubles rénaux :

— rougeur diffuse permanente,

— télangiectasies (surtout dans la région lombo-sacrée),

— pigmentation de type pellagreux,

— œdèmes, hyponatrurie, oligurie (800 cc/24 h).

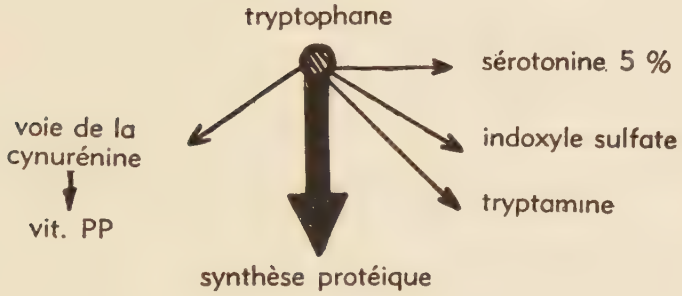
e) **Conclusion.**

L'ensemble de tous ces symptômes fait tout de suite rechercher par le clinicien l'hypersérotoninémie ou tout au moins dans les urines, son produit de dégradation : l'Acide 5 Hydroxyindoleacétique.

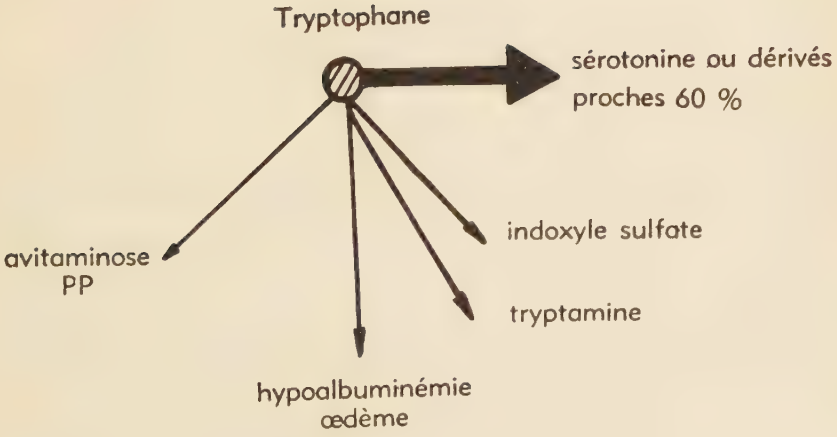
On peut approximativement considérer comme seuil d'apparition du syndrome carcinoïdien un débit — 24 h minimum de 40 à 50 mg d'acide 5 H I A.

DÉSORDRE MÉTABOLIQUE du SYNDROME CARCINOIDIEN

(Schémas simplifiés)



NORMALEMENT



Syndrome carcinoïdien

III. — **TRAITEMENT.**

Il repose sur trois points :

— Réduire la masse sécrétante (méthode chirurgicale essentiellement).

— Neutraliser l'action de la sérotonine (par l'U M L 491 ou Méthylsergide).

— Bloquer la voie métabolique nuisible avant l'échelon sérotonine : en formant un corps analogue au tryptophane mais qui n'aboutit pas à la sérotonine (ex. : par le 5 fluorotryptophane en agissant sur la décarboxylation par une carence en vitamine B_6 (en agissant sur le coenzyme) ou par une action contre la décarboxylase elle-même (par l'α méthyl dopa qui la bloque).

Tous ces traitements en sont encore au stade de l'expérimentation. Cependant, il faut noter un nouveau point récent :

Le traitement de ce syndrome par l'hypophysectomie et l'hypophysiolyse (Geffroy à Rouen en 1964). Les arguments en cette faveur sont que les sujets atteints sont tous émotifs et que cette affection se présente comme ENDOCRINIENNE, donc sous la dépendance de l'hypophyse.

Mais la place de l'hypophysectomie reste encore à déterminer.

DOSAGE DE LA SÉROTONINE

Références :

1) Udenfriend S., Weissbach H., Clark C.F. : the stimulation of 5 H T (serotonin) in biological tissus *(J. Biol. Chem.* 1955, 215, 337).

2) Waalkes J.P. : the determination of serotonin (5 H T) in human blood *(J. Lab. Clin. Med.* 1959, 53, 824).

Avant d'envisager une étude pratique quelle qu'elle soit (test de sérotoninémie provoquée ou dosage banal de sérotonine), il convient de résumer en quelques lignes la méthode de dosage de ce produit.

Elle est de connaissance relativement récente et se base sur la propriété de la sérotonine d'être un produit fluorescent.

Dans la période antérieure à cette méthode, on dosait le métabolite principal d'élimination urinaire de la sérotonine, à savoir l'acide 5 hydroxyindole acétique (5 H I A A).

Cette méthode s'étant révélée par trop approximative, il y eut une seconde étape qui aboutit à la sérotoninémie directe.

I. — PRINCIPE.

a) **Le sang total est hémolysé** puis soumis à une défécation zincique en présence d'E D T A. Le surnageant est alcalinisé et agité avec du Butanol qui extrait la sérotonine. Celle-ci est enfin reprise en milieu acqueux à l'aide d'un tampon formate pH4 et dosé par spertrofluorimétrie.

b) En effet, la sérotonine, composé indolique est un produit fluorescent et le principe de son dosage fluorimétrique est le suivant :

Le composé absorbe l'énergie lumineuse d'un rayonnement de longueur d'onde λ_1 et restitue cette énergie sous forme de rayonnement lumineux beaucoup moins intense que le rayonnement excitateur, sans direction privilégiée, et de longueur d'onde λ_2 ($\lambda_2 > \lambda_1$).

Un monochromateur est équipé d'une source intense pour produire la lumière excitatrice qui est focalisée sur l'échantillon. La lumière réémise par l'échantillon est analysée par un second monochromateur de fluorescence.

L'organe de détection est un photomultiplicateur dont la réponse s'inscrit sur un enregistreur.

La détermination de la sérotonine comporte deux phases :

1) **Une étude qualitative :** c'est-à-dire l'étude spectrale de la lumière fluorescée par un échantillon excité par une radiation de longueur d'onde fixe et l'étude spectrale de la lumière d'excitation, la longueur d'onde de la lumière fluorescée étant fixe.

2) **Une étude quantitative :** c'est-à-dire la mesure de l'intensité de la lumière de fluorescence, les longueurs d'onde d'excitation et de fluorescence étant fixes.

c) **Choix des longueurs d'onde.**

Une solution de sérotonine (sous forme de sérotonine créatinine sulfate), à la concentration de 1 micro-gramme par ml, est préparée dans un tampon de pH4. L'étude des spectres indique un maximum de lumière fluorescée pour des longueurs d'ondes d'excitation λ_1 de 305 mμ et de fluorescence de 345 mμ.

II. — APPAREILLAGE.

L'appareil utilisé est un spectrofluorimètre Jobin et Yvon type Béarn.

L'excitation est fournie par une lampe au xénon à haute pression.

Les monochromateurs sont à prismes de Cornu, en quartz. Le monochromatisme est le suivant : à 300 mμ, la longueur d'onde peut être réparée et reproduite à 0,1 mμ près.

Sur chaque monochromateur, le défilement de longueur d'onde peut être automatique.

III. — TECHNIQUE D'EXTRACTION DE LA SÉROTONINE.

a) **Elle comporte 4 temps :**

— Déprotéinisation ;
— Extraction de la n - sérotonine par un solvant organique ;
— Passage en milieu acide ;
— Mesure de la fluorescence.

b) **Technique** (d'après Waalkes) :

— 10 ml de sang sont recueillis sur héparine. Le sang est conservé si nécessaire à 4° (24 heures ou plus).
— Dans un pot à centrifuger de 100 cc pouvant être bouché
— Introduire : eau distillée ..... 12 cc
sang total hépariné ..... 3 cc
— Agitation une minute pour lyser les hématies
solution de sulfate de zinc ..... 3,5 cc
— Agitation une minute
soude normale ..... 2,1 cc
— Agitation une minute
solution d'E D T A saturée ..... 1,5 cc
— Agitation une minute
— Le mélange est centrifugé a froid à 14 000 tours par minute pendant trente minutes.
— Prélever
surnageant ..... 15 cc
— Les introduire dans un autre pot à centrifuger contenant
Butanol ..... 20 cc } agiter le mélange
mélange de sels .... 6 g } auparavant
— Agiter mécaniquement pendant cinq minute et centrifuger pendant 20 minutes au froid.
— Prélever
surnageant ..... 15 cc
— Les introduire dans un autre pot à centrifuger contenant :
Heptane lavé ..... 15 cc
tampon ..... 1 cc
— Agiter mécaniquement pendant cinq minutes et centrifuger au froid pendant cinq minutes.
— Puis dosage au spectrofluorimètre
Excitation ..... 310 mμ
Fluorescence ..... 345 mμ

A noter :

- Que l'on ajoute aux réactifs défécants une solution d'acide éthylène diamine tétracétique. Ceci améliore le rendement de l'extraction.

- La précipitation par l'oxyde de zinc permet d'obtenir la mise en solution de la sérotonine qui autrement demeurerait combinée aux protéines globulaires. Bien que dans le sang total elle se trouve incluse à l'intérieur des plaquettes, elle demeure liée aux protéines des hématies quand les plaquettes sont détruites.

- La sérotonine est très soluble dans l'eau ; son coefficient de partage ne permet pas une extraction suffisante. On sature la solution acqueuse d'un mélange de sulfate de sodium et de phosphate trisodique, ce qui donne un pH d'environ 12. A ce pH, l'ionisation de la fonction amine de la sérotonine est nulle et la saturation en sel entraîne un effet de relargage.

- Au Butanol, on ajoute un volume déterminé d'Heptane et de formiate de sodium en solution acqueuse à pH4 car l'heptane provoque une diminution de la polarité du liquide et le passage de la sérotonine dans la phase acqueuse.

- L'emploi de microcuves permet d'extraire la totalité de la sérotonine dans un volume de tampon formiate de 0,3 ml, ce qui aboutit à une concentration considérable de la sérotonine.

- La lecture des dosages est effectuée parallèlement à celle d'une gamme de sérotonine (sous forme de sérotonine créatinine sulfate) en solution dans le même tampon formiate.

IV. — **RÉSULTATS.**

Nous considérons comme chiffres normaux les taux compris entre 0,22 et 0,29 µg/ml.

Mais Geffroy et Mattray à Rouen les considèrent entre 0,2 et 0,4 µg/ml.

Mc. Waalkes et Udenfriend les considèrent entre 0,09 et 0,18 µg/ml (moyenne de 0,13 µg/ml).

Chez le sujet normal, comme le montrent les analyses chromatographiques, le seul indole présent dans nos extraits en quantité appréciable est bien la sérotonine. D'ailleurs, les indoles non hydroxylés sont nettement moins fluorescents que la sérotonine, ce qui élimine les risques d'interférence.

Il n'en demeure pas moins que ce que nous appelons « courbe de sérotonine » correspond techniquement à une courbe indolique dont la sérotonine demeure, il est vrai, le constituant prédominant.

PLAN DE L'EXPÉRIMENTATION

Compte tenu de ce dosage, des résultats obtenus, du rôle du système cellulaire que forment les cellules de Kultchitzky Maison dans l'élaboration de la sérotonine, il fut effectué chez le sujet normal, puis chez un sujet en système cellulaire fragilisé ou altéré, « un test de sérotoninémie provoquée ». Ce test fut effectué à Rouen par MM. Geffroy et Mattray à l'hôpital Charles-Nicolle.

Dans cet exposé nous verrons donc successivement :

1) Un bref rappel sur ce test de sérotoninémie provoquée. Les résultats obtenus à Rouen et les résultats que nous avons nous-mêmes obtenu au cours d'un test semblable, fait à Créteil.

2) Un essai sur la recherche d'une sérotoninémie post-prandiale.

3) Les variations de l'hypersérotoninémie provoquée sous traitement préalable par « chélidoine » ou G A L 82 et sous « Désernyl » (deux produits dits « antisérotonine »).

TEST DE SÉROTONINÉMIE PROVOQUÉE

(Rouen 1964)

I. — PROTOCOLE CLINIQUE.

Il s'agit donc dans ce test de provoquer la sécrétion de sérotonine par une sollicitation.

Cette sollicitation fut d'abord orale et provoquée par une solution de glucose à 50 % (c'est-à-dire 50 g de glucose dans 100 cc d'eau). Cette solution hypertonique fut choisie pour son emploi habituel dans les dumpings syndrome, sa tolérance défectueuse chez les gastrectomisée et enfin pour faire une hyperglycémie provoquée.

Puis, furent utilisés l'alcool sous la forme d'un soluté renfermant selon le poids du sujet et ses habitudes de 8 à 15 ml d'alcool à 95° dans 100 ml d'eau.

Il fut également utilisé des matières grasses sous la forme d'un produit nommé « Bladex » associant jaune d'œuf, saccharose et alcool.

Le sujet étant à jeun depuis la veille au soir, n'ayant pas fumé, reposant en position assise, pouvant lire et se distraire, il fut effectué des prélèvements respectivement, avant l'ingestion provocatrice, puis quinze minutes, trente minutes, une heure, deux heures, trois heures, cinq heures après celle-ci.

Le prélèvement de sang est évidemment fait sur héparine et la sérotonine dosée suivant la méthode de Waalkes.

II. — RÉSULTATS OBTENUS.

Ils furent codifiés sous forme de courbes publiées sous le nom de « courbe de sérotoninémie provoquée après sollicitation orale chez le sujet normal ».

A Rouen, le taux de sérotonine à jeun fut considéré compris entre 0,8 et 0,5 µg/ml de sang chez le sujet normal.

Effectivement, la sérotoninémie d'un sujet normal varie sous l'ingestion orale des produits ci-dessus cités. Cette courbe est avant tout caractérisée par sa dénivellation positive précoce (voir les courbes 1, 2 et 3).

Cette élévation du taux de sérotoninémie au-dessus de son taux de jeûne survient dans la demi-heure qui suit l'ingestion (beaucoup plus récemment dans le 1/4 d'heure ou l'heure qui suit l'ingestion). Son amplitude est dite « faible », « moyenne » ou « forte ». Cette dénivellation positive est unique. Elle n'a qu'un seul sommet. Sa durée dépasse rarement une heure. Elle est souvent précédée et souvent suivie d'une dénivellation négative de faible amplitude.

A cet accident positif, unique, de durée limitée, on donne le nom « d'accident primaire ». Ces éléments caractérisent la courbe du sujet normal :

1) une bivalence, c'est-à-dire que les taux de sérotonine échelonnés sur cinq heures se répartissent les uns au-dessus, les autres au-dessous de l'ordonnée correspondant au taux de sérotoninémie à jeun ;

2) une dénivellation plus précoce, positive dont nous avons parlé ci-dessus et qui survient finalement dans la demi-heure qui suit l'ingestion. Elle est *essentielle* et *passagère* car le taux redevient normal au bout d'une demi-heure environ ;

3) une dénivellation positive est souvent précédée d'une petite dénivellation négative. Parfois survient vers la troisième heure une petite dénivellation positive.

Le reste de la courbe ne pose pas de problèmes car le taux de sérotonine en fin d'épreuve ne s'écarte pas du taux initial de plus de 25 %.

III. — **CONCLUSIONS DE CETTE ÉPREUVE.**

Malgré les variantes, on peut retenir comme règle générale que l'accident essentiel de la courbe est précoce et bref et, que, passé la première heure, le tracé suit d'assez près l'ordonnée passant par le taux de sérotonine à jeun.

IV. — **ÉTUDE PRATIQUE : EXPÉRIMENTATION** (Créteil 1965).

A notre tour, nous avons voulu rechercher l'hypersérotoninémie provoquée par l'ingestion de glucose. Le protocole clinique a donc été parfaitement respecté : sujet à jeun depuis la veille, n'ayant pas fumé, etc. La seule différence est que nous n'avons pu prendre pour des raisons de pratique courante des sujets sains, dits « normaux ». L'expérimentation fut effectuée sur des sujets hospitalisés pour des raisons diverses. Cependant furent d'office éliminés les malades porteurs d'affections digestives ou rénales. Le traitement subi par ces malades fut également pris en ligne de compte afin qu'il n'y ait pas d'interférence possible.

Il fut donc effectué chez ces sujets un prélèvement AVANT l'ingestion de glucose (à jeun strict) et APRES l'ingestion de ce glucose. Le dosage fut effectué strictement trente minutes après l'ingestion (nous nous sommes basés dans cette expérimentation sur les travaux précédemment effectués à Rouen par Geffroy et Mattray). Voici les résultats obtenus :

NOMS	A jeun	1/2 heure après glucose (50 g dans 100 ml d'eau)
M. DU...	0,37 µg/ml	0,43 µg/ml
M. MA...	0,36 µg/ml	0,33 µg/ml
M. TU...	0,32 µg/ml	0,47 µg/ml
M. BA...	0,27 µg/ml	0,48 µg/ml

Il est évidemment très difficile, sur seulement quatre dosages, d'affirmer que le résultat obtenu est positif, mais dès la vue de ce tableau, il semble très net qu'il y ait une augmentation de la sérotonine dans le sang après ingestion de 50 g de glucose dans 100 ml d'eau.

Toutefois, au cours d'une autre étude sur la sérotonine que nous verrons plus loin (recherche de la sérotoninémie post-prandiale) il fut effectué près de trente dosages (32 très exactement) de sérotoninémie à jeun et grâce à ces dosages il fut calculé une moyenne qui se trouve égale à 0,26 µg ± 0,056. Grâce à cette moyenne (qui a plus de valeur que les quatre résultats ci-dessus cités), nous avons calculé successivement pour le dosage après glucose, la moyenne (0,42), la variance (0,0061), l'écart type (0,00782), l'écart type à la moyenne (0,0176) et enfin, la valeur de la moyenne.

Après ces différents calculs, nous sommes arrivés aux chiffres suivants :

Avant glucose (à jeun) ..... = 0,26 γ ± 0,036
Une demi-heure après glucose = 0,42 γ ± 0,035

Donc nous pouvons conclure de la même façon que MM. Geffroy et Mattray qu'il existe une hypersérotoninémie après glucose.

SÉROTONINÉMIE POST-PRANDIALE

Que la sérotonine augmente après ingestion de glucose, voilà, semble-t-il un point, sinon totalement acquis, déjà sérieux dans le grand domaine de la recherche du rôle pharmacologique de la sérotonine.

Cependant, il reste un point à éclaircir ; comment se comporte la sérotonine après un repas banal ? Certes, nous savons que différents produits de consommation courante augmentent le taux de la sérotoninémie : telle la banane, l'ananas.

Une étude de cette sérotoninémie fut donc effectuée avec un protocole clinique très proche de celui du test d'hypersérotoninémie provoquée.

En effet, on effectuait sur le patient (nous avons toujours éliminé les maladies gastriques et rénales) un prélèvement de sang à jeun. Puis, un second prélèvement était effectué après un temps rigoureusement pris (1/4 d'heure pour 9 cas et 1/2 heure pour 19 autres cas) après l'ingestion d'un repas banal comprenant une entrée, un plat de viande, un légume et un fruit (banane exceptée). Le repas comportait également du pain et comme boisson, de l'eau.

Voici donc les résultats obtenus :

1° **Prélèvement effectué strictement 1/4 d'heure après la fin du repas.**

NOMS	à jeun	1/4 d'h. après le repas
M. JU...	0,65	0,46
M. BL...	0,16	0,20
M. BR...	0,25	0,28
M. LE...	0,19	0,13
M. PO...	0,28	0,24
M. GA...	0,33	0,38
M. GL...	0,28	0,15
M. LA...	0,36	0,43
M. LE...	0,15	0,13

A nouveau pour ces résultats, il fut calculé (afin de déterminer la moyenne) successivement la variance, l'écart-type, l'écart à la moyenne et la moyenne revient à 0,26 $\gamma \pm 0{,}098$.

Donc :

Avant le repas . . . . . : 0,26 $\gamma \pm$ 0,036
1/4 d'h après le repas : 0,26 $\gamma \pm$ 0,098

Conclusions à tirer :

Il est certain que sur un nombre aussi restreint de résultats, il est difficile sinon impossible de conclure fermement. Cependant, il est simple de comparer ce résultat à celui du test de sérotoninémie provoquée et de constater, qu'ici, le résultat obtenu n'est pas concluant. L'augmentation n'existe pas.

2° **Prélèvement effectué strictement 1/2 heure après la fin du repas.**

NOMS	à jeun	1/2 h. après le repas
M. DE...	0,28	0,28
M. LI...	0,37	0,40
M. MA...	0,09	0,16
M. NA...	0,12	0,17
M. LE...	0,18	0,17
M. LO...	0,21	0,27
M. XA...	0,23	0,23
M. PO...	0,25	0,27
M. MA...	0,27	0,20
M. TR...	0,37	0,37
M. RE...	0,07	0,21
M. BL...	0,32	0,40
M. PA...	0,10	0,14
M. MI...	0,11	0,12
M. PE...	0,14	0,15
M. CR...	0,15	0,18
M. CH...	0,22	0,24
M. AB...	0,33	0,36
M. MA...	0,37	0,59

A nouveau ces résultats furent soumis à des calculs et nous sommes arrivés à la conclusion suivante : moyenne = 0,26 $\gamma \pm$ 0,085.

Avant le repas : 0,26 $\gamma \pm$ 0,036
1/2 h après . . : 0,26 $\gamma \pm$ 0,085

Conclusions à tirer :

Bien que le prélèvement soit effectué une demi-heure après le repas (donc dans les limites indiquées par MM. Geffroy et Mattray, on constate qu'ici également il n'y a pas d'augmentation valable de la sérotoninémie post-prandiale. Une fois de plus, nous devons être très prudents sur l'affirmation de ces résultats portant sur trop peu de cas pour être franchement valables. Cependant, ces valeurs sont à prendre en considération et peuvent peut-être ouvrir la voie à d'autres recherches.

ESSAIS THÉRAPEUTIQUES

I. — RAPPEL SUR LES ANTI-SÉROTONINES.

L'étude des effets biologiques de la sérotonine resterait donc, on le voit dans cet exposé, très imprécise, si l'on n'avait réussi à obtenir un certain nombre de substances antagonistes ou inhibitrices de la sérotonine. La plupart de celles-ci appartiennent à la série des dérivés de l'ergot de seigle dont l'action anti-migraineuse est établie depuis longtemps.

L'un des plus connus est le diéthylamide de l'acide lysergique ou L S D 25 qui possède d'importantes propriétés hallucinogènes et dont la neutralisation par la sérotonine a fait l'objet de multiples travaux.

De nombreux autres produits possèdent une action anti-sérotonine, mais celle-ci est généralement assez faible et presque toujours masquée par diverses propriétés pharmacologiques.

Il est cependant un corps qui possède une action antisérotonine 4 à 8 fois plus forte que celle du L S D 25, c'est le Butanolamide de l'acide diméthyl lysergique appelé « méthysergide » ou U M L 491 (Désernil®). Il est très proche du malléate de la butanol amide-2 de l'acide d- lysergique, appelé Méthylergobasine ou Méthergin et employé depuis longtemps en obstétrique et gynécologie du fait de ses propriétés utérotoniques. L'U M L 491 reste, lui, très faiblement ocytocique, mais n'est plus vaso-constricteur et se montre beaucoup moins toxique que les composés auxquels il est apparenté. Il se prête donc beaucoup plus facilement à l'expérimentation tant physiologique que clinique (voir les formules).

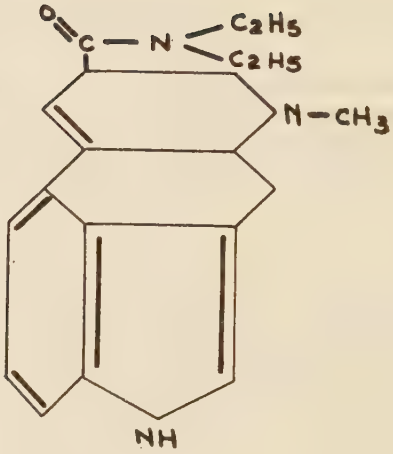
Ce produit a donc été expérimenté dans tous les domaines de la pathologie semblant relever d'une hypersérotoninémie.

● **Du point de vue expérimental :** A. Scherbel a montré que 10 mg/kg d'U M L 491 injectés par voie sous-cutanée, assuraient au rat une protection complète contre les effets de 100 mg/kg de sérotonine injectés par la même voie.

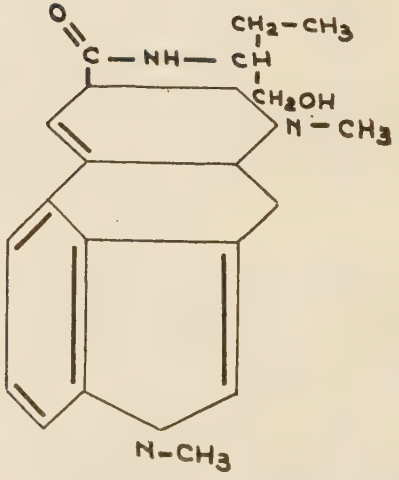
Différents essais se révélèrent également positifs pour des réactions inflammatoires et fibreuses provoquées par de la sérotonine associée à des implants de fragments d'éponge de polyvinil (même auteur).

● **Du point de vue clinique :** on a tenté d'utiliser l'U M L 491 dans toutes les affections relevant ou paraissant relever, à des degrés

LSD 25



Desernyl



et à des titres divers, d'une sécrétion exagérée de sérotonine.

Ainsi, R. Lanz améliora cliniquement un carcinoïde de l'intestin grêle en le traitant pendant un an par le Désernil.
Cependant cet auteur note que la sécrétion du 5 H I A A n'est nullement modifiée.

De nouvelles expérimentations cliniques furent faites des carcinoïdes par O. Crastes de Paulet, O. Flandre, I. Cohen, M. Jambon, A. Bories, Fizeon et les mêmes résultats cliniques et biochimiques constatés.

P. Mériel, R. Ruffié, A. Fournier, ont pratiqué des injections intra-articulaires d'U M L 491 chez trente malades atteints d'affections rhumatismales. Les injections étaient intra-articulaires. Il faut constaté un résultat inférieur aux corticoïdes mais néanmoins, une nette amélioration.

D'autres expériences furent tentées pour les affections allergiques, les maladies de Raynaud : les résultats furent inconstants.

II. — ANTI-SÉROTONINE ET CÉPHALÉES.

A) Rappel de l'action de l'U M L 491.

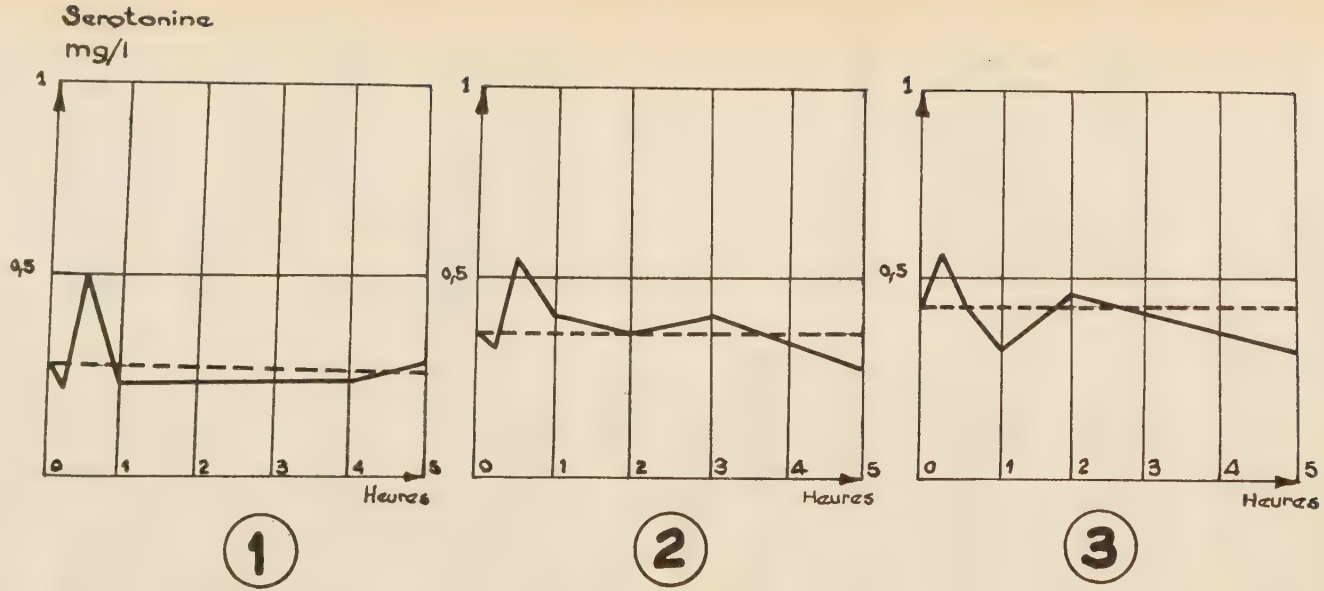
Nous arrivons donc dans un domaine très vaste et dans lequel nous rencontrerons la grande action du Désernil.

F. Sicuteri a été, semble-t-il, le premier à l'utiliser dans les préventions de crises de céphalée vasculaire. Il a en effet montré que l'accès migraineux s'accompagnait d'une augmentation de la sérotonine endogène. Dosant le taux de l'acide 5 Hydroxy indole acétique (5 H I A A), il constate que le taux moyen en dehors des accès était de 4 mg/24 h et pendant l'accès il s'élève à 10,6 mg.

Osfeld admet que la vaso-dilatation des artères temporales superficielles et méningée moyenne signalée par Wolff et existant au cours de l'accès migraineux ne serait douloureuse qu'en raison de la formation locale de sérotonine qui agirait par sensibilisation des récepteurs algiques à la distension vasculaire. Donc la migraine ne serait pas déclenchée comme on l'avait dit jusque-là par le seul mécanisme vaso-moteur mais par un processus biochimique.

F. Sicutéri a porté son expérimentation sur 18 cas de migraines, dont dix rebelles à toutes thérapeutiques. Il a obtenu neuf succès et neuf améliorations en utilisant (par tâtonnements) de 4 à 8 mg par jour de U M L 491 ou Désernil (1 dragée = 1,65 mg de méthysergide).

H. Heyek l'a étudié dans le cas du syndrome de Horton (céphalée unilatérale, très violente avec rhinorrhée, larmoiement et crises sudo-



COURBES DE SÉROTONINÉMIE PROVOQUÉE

1) **Courbe bivalente neutre.** Après une brève déflation, sa dénivellation précoce est forte (+ 85 %). Son « écart en fin d'épreuve » est nul.

2) **Courbe bivalente positive.** Après une brève déflation, sa dénivellation précoce est moyenne (+ 55 %). Son écart est négatif (— 18 %).

3) **Courbe bivalente négative.** Sa dénivellation précoce est faiblement positive (+ 23 %). Son écart terminal négatif (— 23 %).

rales localisées à l'hémiface correspondant à la douleur crânienne, ceci durant plusieurs jours et comportant des paroxysmes). Les résultats furent très satisfaisants et on constate 100 % d'amélioration.

Mais il serait trop long dans cet exposé de relater toutes les expérimentations faites entre Désernil et migraine. Attachons-nous à un point très particulier : l'U M L 491 ou Désernil agit cliniquement comme anti-sérotonine mais « biologiquement » le taux de sérotoninémie baisse-t-il sous U M L 491 ?

B) **Expérimentation.**

Notre expérimentation comprend deux temps :

1° Etude sur un migraineux.

2° Test d'hypersérotoninémie provoquée par le glucose chez des patients traités par le Désernil.

1° ***Etude sur un migraineux.***

Notre expérimentation a porté sur un patient atteint de migraine totalement soulagée par 4 comprimés de Désernil par jour.

La migraine de M. DU... est héréditaire et il faut remonter à 3 ou 4 générations pour constater que bon nombre de sujets dans la lignée maternelle est atteint de ces céphalées.

Ces céphalées sont frontales, surviennent brutalement et le plus souvent à la suite de fatigue ou de contrariétés. Elles s'accompagnent de scotome (pas de larmoiement) et il faut noter de plus la présence d'une dyskinésie biliaire surajoutée.

Ce malade est amélioré par le Désernil. Nous avons pratiqué sur lui un dosage de sérotonine pendant la crise et sans traitement. Nous avons trouvé un taux de 0,26 γ/ml de sang. (Donc un taux relativement normal pour un sujet.)

Un second prélèvement fut effectué sous traitement de Désernil, alors qu'on constatait une très nette amélioration clinique ; le taux de sérotonine resta inchangé : 0,26 γ/ml.

Un tel résultat vient confirmer les expérimentations de M. Lanz qui avait constaté que le 5 H I A A ne diminuait pas dans les urines d'un malade traité par l'U M L 491.

2° ***Test d'hypersérotoninémie provoquée chez des sujets soumis à un traitement d'U M L 491 ou Désernil.***

Constatant le résultat ci-dessus donné, il nous vint à l'idée de pratiquer un test d'hypersérotoninémie provoquée par le glucose chez des patients « normaux » (n'ayant pas d'hypersérotoninémie en temps normal) et ceci après un traitement comportant 4 dragées par jour (donc une dose thérapeutique habituelle) pendant cinq jours.

Voici les résultats constatés :

NOMS	à jeun sous U M L 491	1/2 h après glucose
M. MA...	0,25 γ/ml	0,26 γ/ml
M. RA...	0,26 γ/ml	0,41 γ/ml
M. MA...	0,24 γ/ml	0,33 γ/ml

Donc, d'après ce tableau on constate que la moyenne à jeun (sous U ML 491 depuis cinq jours) est de 0,25 γ ± 0,014.

Après avoir effectué les calculs de variance, écart-type, écart à la moyenne déjà faits pour les dosages précédents, on constate que la moyenne dans le cas du « test d'hypersérotoninémie provoquée » est de 0,35 γ ± 0,104. Donc, résultats :

Sous Désernil (4 comprimés pendant 5 jours)	1/2 h après glucose : 0,33 γ ± 0,104 A jeun ..... : 0,25 γ ± 0,014

D'après ces résultats, toujours trop peu nombreux pour être affirmatifs, il faut néanmoins conclure que le Désernil tout en agissant CLINIQUEMENT sur les hypersérotoninémies n'abaisse pas le taux de sérotonine dans le sang du patient. Il nous reste à savoir si ce produit déplace la sérotonine, ou agit par un autre mécanisme... Nous arrivons dans le domaine de l'inconnu et une fois de plus une voie très longue et inconnue s'ouvre devant nous...

III. — ESSAI THÉRAPEUTIQUE D'UN PRODUIT : L'EXTRAIT DE CHÉLIDOINE OU G A L 82.

Il s'agit d'un extrait de plante mis en expérimentation. (Extrait acqueux sec de grande chélidoine. Les dragées sont dosées à 0,25 g.)

Nous avons pratiqué les mêmes expérimentations que pour l'U M L 491, c'est-à-dire, nous avons soumis des patients à 4 dragées de chélidoine par jour et ceci pendant cinq jours. A la fin de cette période nous avons effectué le test d'hypersérotoninémie provoquée par le glucose.

Voici nos résultats :

NOMS	A jeun sous chélidoine	1/2 h après glucose
M. MA...	0,61 γ/ml	0,62 γ/ml
M. VU...	0,27 γ/ml	0,59 γ/ml
M. GA...	0,28 γ/ml	0,45 γ/ml
M. RU...	0,44 γ/ml	0,50 γ/ml

La moyenne à jeun, sous chélidoine est de 0,40 γ ± 0,058.

Nous constatons donc que la moyenne à jeun est déjà considérablement élevée (puisqu'à la fin de cet exposé, nous considérons comme normaux des résultats compris entre 0,22 et 0,30 γ/ml).

La moyenne des résultats constatés une demi-heure après une prise de 50 g de glucose dans 100 cc d'eau est de 0,41 γ ± 0,060.

Donc, à nouveau, une moyenne qui augmente sous traitement préalable de chélidoine.

Résultats finaux :

Sous chélidoine (4 comprimés pendant 5 jours)	A jeun ..... : 0,40 γ ± 0,058 1/2 h après glucose : 0,41 γ ± 0,061

CONCLUSIONS

Il est très délicat de conclure une revue rapide et générale sur la sérotonine. Elle nous est encore si peu familière...

Cependant, à la fin de cet exposé, nous pouvons déjà tirer quelques conclusions :

1° Le taux à jeun de sérotonine dans le sang chez un sujet normal est compris entre 0,22 γ et 0,29 γ/ml de sang.

2° Ce taux augmente considérablement sous une sollicitation glucosée de 50 g de glucose pour 100 cc d'eau.

3° Il ne semble pas exister d'augmentation de la sérotoninémie dans la période post-prandiale.

4° Enfin, deux médicaments utilisés comme « antisérotonine » et agissant comme tels cliniquement, ne semblent pas diminuer le taux de sérotoninémie sanguine.

Ces différents résultats tout en restant isolés pourront peut-être un jour donner l'ouverture à des recherches plus profondes et plus longues dans ce domaine très vaste que constitue la sérotoninémie...

Pour résumer la biologie de la sérotonine et pour conclure cet exposé, il nous suffit de répéter la phrase de M. Labadie de Bordeaux :

« Souhaitons avoir le moins possible à faire à ceux qui vous demandent ingénument « à quoi sert-elle... ». C'est si difficile de faire comprendre qu'on n'en sait rien !... »

BIBLIOGRAPHIE

1. ASHCROFT, CROWFORD. — Estimation of 5 Hydroxytryptamine in Human blood. *Clin. Chim. Acta* 1964, **9,** 4, 364-369.

2. CARTIER. — Le Métabolisme de la Sérotonine. Symposium... Rouen 1964. *Path. Biol.* 1964, **12,** 21-22, 1092-1097.

3. GEFFROY Y. — Le Test de Sérotoninémie provoquée. - Essai d'interprétation de la pathologie du système des cellules claires digestives de Feyrter. Symposium... Rouen 1964. *Path. Biol.* 1964, **12,** 21-22, 1141-1148, 1149-1152.

4. LAUMONIER. — La Cellule entéro-chromaffine normale et pathologique. Symposium... Rouen 1964. *Path. Biol.* 1964, **12,** 21-22, 1085-1091.

5. MALMEJAC J., BOULU R. — Action physiologique de la Sérotonine. Symposium... Rouen 1964. *Path. Biol.* 1964, **12,** 21-22, 1122-1136.

6. GEFFROY, MATRAY, MOREAU, DESHAYES, FABLET. — Syndrome carcinoïdien. - Variations de la Sérotonine sanguine après sollicitation orale. Tests. *Arch. Mal. App. Dig.* 1964, **4,** 341-358.

7. MATRAY, MOREAU. — Technique de dosage de la Sérotonine. Symposium... Rouen 1964, p. 1137-1140.

8. SAMSON M., PELICIER Y., GEFFROY Y. — Sérotonine et S.N.C. (Samson). - Sérotonine et Psychiatrie (Pélicier). - Le Syndrôme carcinoïdien (Geffroy). Sypmposium... Rouen 1964, p. 1102-1106, 1107-1109, 1110-1121.

9. SOULIER J.-P. — Sérotonine et Plaquettes. Symposium... Rouen 964, p. 1098-1101.

10. CROWFORD N., RUDD B.T. — A Spectrofluorimetric method for the determination of Serotonin (5 HT) in Plasma. *Clin. Chim. Acta.* 1962, 7, 1, 114-121.

11. RAVINA A. — La Sérotonine et ses antagonistes. *Press. Méd.* 1962, 70, 33, 1616-1619.

12. GAL E.M. — Studies on the Metabolism of 5 Hydroxytryptamin. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1961, 106, 2, 295-297.

13. GEFFROY, CARTIER, LEMOINE, MOREAU. — Syndrome carcinoïdien. *Path. Biol.* 1962, 10, 75-77.

14. GYERMEK L. — 5 Hydroxytryptamin Antagonists. *Pharmacolog. Reviews* 1961, **13,** 3, 399-439.

15. ROBERTSON J.I.S. — Free Serotonin in human plasma. Quantitative and qualitative estimation. *Lancet,* 1961, 1, 7177, 578-580.

16. CHADWICK B.T. — Some aspects of the Metabolism of 5 Hydroxytryptamin. *Biochim. J.,* 1960, 76, 1, 102-109.

17. ERSPAMER. — Pharmacological Actions of 5 Hydroxytryptamin and 5 Hydroxytryptophan. *Experientia,* 1960, **16,** 11, 505-506.

18. MAUPIN. — La Sérotonine : Dosage - Métabolisme - Pharmacologie - Quelques aspects biologiques. *Biol. Méd.*, 1960, **49,** 1, 75-164.

19. QUIVY B. — La Sérotonine : Etat actuel de nos connaissances. *Le Sang*, 1959, **30,** 9, 903-924.

20. LABORIT H., NIAUSSAT P. — Sur la signification biologique de la Sérotonine. *Press. Méd.*, 1959, **67,** 23, 927-928.

21. McISAAC, PAGE I.H. — Le Métabolisme de la Sérotonine. *J. Biol. Chem.*, 1959, **234,** 4, 858-864.

22. POUMAILLOUX. — Sérotonine et Antisérotonines - Intérêt pour le Praticien. *Conc. Méd.*, 1959, **81,** 14, 1573-1580.

23. SJOERDSMA A. — Serotonin. *New. Engl. J. Med.*, 1959, 261, 4, 181-191.

24. WAALKES J.P. — The determination of Serotonin in Human blood. *J. Lab. Clin. Med.*, 1959, **53,** 5, 824-829.

25. CARTIER P. — Physiologie et Biochimie de la Sérotonine. *Sem. Hôp.*, 1958, **34,** 11, 665-670.

26. HEDINGER C. — Le Syndrome carcinoïdien et la Sérotonine. *Méd. Hygiène*, 1958, **16,** 396, 227-228.

27. UDENFRIEND, WEISSBACH, CLARK. — The Estimation of 5 H T in biological tissues. *J. Biol. Chem.*, 1955, 215, 337.